



TITLE:

# 熱力学カップリングの応用：薬物受容体

AUTHOR(S):

高山, 光男

---

CITATION:

高山, 光男. 熱力学カップリングの応用：薬物受容体. 物性研究 1989, 52(3): 257-272

ISSUE DATE:

1989-06-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/93621>

RIGHT:

## 熱力学カップリングの応用：薬物受容体

東邦大・薬 高山光男

(1989年3月28日受理)

## 要旨

薬物などの化学物質と結合し筋収縮などの生理的応答に関連させる薬物受容体を熱力学カップリングのモデル系として考察した。この系における受容体タンパク質の構造変化を熱力学カップリングの機構として採用した。この機構によって関連づけられる coupling過程と coupled過程を設定し、これら過程の駆動力と線形現象論式を仮定することにより散逸関数を定式化した。さらに coupled過程の coupling過程に与える影響を速度論的立場より考察した。

## 1. 序

熱力学カップリングは、熱力学的に不利な coupled過程を別の有利な coupling過程によって駆動させることを説明するために導入された概念である。Gibbs自由エネルギー  $G$  を用いれば、この概念は次のような古典的な形式で表すことができる。

$$\Delta G = \sum_{\rho} \Delta G_{\rho} \leq 0, \quad (\rho=1, 2, \dots, m). \quad (1.1)$$

この式は、 $m$  個の同時過程うち少なくとも一つの過程が自発的に進む coupling過程でありさえすれば、他の過程は全て自由エネルギーの上り坂 (coupled過程) であってもよいことを示している。(1.1) は De Donderの不等式と同じ意味をもち、<sup>1)</sup> 熱力学カップリングにおける自由エネルギー収支に関し広い普遍性をもつ一方で、その機構や有無については何も言わない。このことが、いわゆる古典的な熱力学カップリングの重要性を疑わしくしているのである。<sup>2-4)</sup>

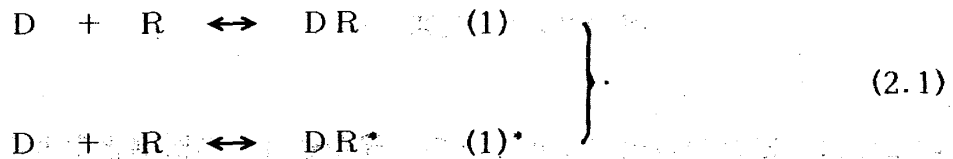
最近、我々は熱力学カップリングの概念を実際の系に応用できるようにするために、熱力学カップリングの性質を有すると思われるモデル系を考察した。<sup>5)</sup> このモデル系を使い coupling過程がいかにして coupled過程を駆動するのか調べたところ、coupling過程と連動した熱力学カップリングの機構が coupled過程の駆動力を変化させて自発的な過程に変える性質をもつことがわかった。この機構は coupled過程が正の散逸関数で記述できることを可能とし、従来の coupled過程の取扱い（負の散逸関数で記述）<sup>6-8)</sup> とは違った方法を与えるものである。この方法が一般的に利用できるのかどうか調べる必要がある。

本論文では、上のモデル系の考察から得た熱力学カップリングの性質を実際の系に応用する。用いた系は、薬物の作用を筋収縮などの生理的応答に関連させる役割をもつ薬物受容体である。最初に薬物受容体について説明する。次に、この系における coupling過程と coupled過程を設定する。最後にこれら過程の駆動力と線形現象論式を仮定し、各過程の散逸関数を定式化する。

## 2. 薬物受容体について<sup>9-13)</sup>

薬物受容体とは主として細胞膜に埋め込まれている糖タンパク質のことで、細胞膜表面から突出したその受容体構造に応じて特定の化学構造を有する薬物分子と結合し、筋収縮などの生理的応答に関連する刺激を発生する原因であると考えられている。そのような刺激の物理的内容は、薬物分子 D との結合による受容体タンパク質 R の立体構造の変化  $R \rightarrow R^*$  にあるとされている。そして、生理的応答を生じさせる薬物（アゴニスト）とそうでない薬物（アンタゴニスト）との違いは、その構造変化を生じさせるか否かによって区別されることになる。しかし、実際には受容体タンパク質の構造変化の様相やエネルギー的な側面はほとんどわかっていないのが現状であり、定性的なこととして、その構造変化は薬物との結合の自由エネルギーの一部を利用して起こるといったことが仮定されているに過ぎない。この仮定を採用してもまだ問題が残る。すなわち、a) 結合の自由エネルギーの一部が構造変化のためのポテンシャル障壁を越えるのに利用されるのか、それとも単に変形仕事に利用されるのかや、b) 結合する薬物によって構造変化の程度、あるいは  $R^*$  の構造に違いがあるのかといった疑問である。これらの問題は直ちには解決されないが、以下における熱力学カップリングの応用のためには、ここでの薬物受容体系のモデル設定を必要とする。

薬物 D とその受容体タンパク質 R との結合には次の二つの場合が考えられる。



(1) の過程は R に構造変化を生じさせない薬物の場合に、(1)\* は構造変化を生じさせて生理的応答をもたらす薬物の場合に対応している。これらの過程の平衡定数はそれぞれ次のように表すことができる。

$$K_1 = [DR]_e / [D]_e [R]_e, \quad (2.2)$$

$$K_1^* = [DR^*]_e / [D]_e [R]_e. \quad (2.3)$$

ここで、 $[ ]_e$  は平衡濃度表示である。これら平衡定数は実験的に求めることができるが、結合体が DR なのか DR\* なのか確認することは困難である。DR なのか DR\* なのかは、最終的な生理的応答の有無によって推定するしかない。ところで、ある特定の受容体タンパク質に結合する一連の薬物（共通の化学構造を有することが多い）のうち、生理的応答を生じさせる薬物の平衡定数  $K_1^*$  はそうでない薬物の平衡定数  $K_1$  より一般に小さくなる傾向のあることが知られている。その理由は、結合の自由エネルギーの一部が受容体タンパク質の構造変化のために利用されるためであると説明されている。ここで問題となるのがその利用の仕方である。平衡定数に影響を与えるには、各成分の標準化学ポテンシャル  $\mu^\ominus$  を変化させなければならない。(2.2) と (2.3) の平衡定数は、それぞれ次のような平衡関係で表すことができる。

$$\Delta\mu_1^\ominus = \mu^\ominus(DR) - \mu^\ominus(D) - \mu^\ominus(R) = -RT \ln K_1, \quad (2.4)$$

$$\Delta\mu_1^{\ominus*} = \mu^\ominus(DR^*) - \mu^\ominus(D) - \mu^\ominus(R) = -RT \ln K_1^*. \quad (2.5)$$

ここで R と T はそれぞれ気体定数と温度を表している。これより上述の平衡定数に関する一般的傾向  $K_1 > K_1^*$  は、次のように DR と DR\* の標準化学ポテンシャルの大小関係に帰せられる。

$$\mu^{\oplus}(\text{DR}^*) > \mu^{\oplus}(\text{DR}). \quad (2.6)$$

このことは、結合の自由エネルギーの一部が結合体の標準化学ポテンシャルを増大させるのに利用されることを表している。こうして結合体に蓄積された過剰な化学ポテンシャルを  $\Delta\mu^{\oplus} (> 0)$  のように表せば、(2.4) と (2.5) の各標準化学ポテンシャル差は次のように関係づけることができる。

$$\Delta\mu_1^{\oplus} = \Delta\mu_1^{\oplus} + \Delta\mu^{\oplus}. \quad (2.7)$$

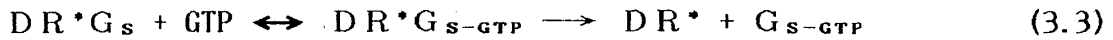
以上の考察より、1) 結合の自由エネルギーの一部は受容体タンパク質の構造変化のための有効仕事に利用されるものと理解でき、更に、 2) 受容体タンパク質の構造変化の程度は結合の自由エネルギーの有効仕事への変換率に依存するので、結合する薬物によって標準化学ポテンシャル  $\mu^{\oplus}(\text{DR}^*)$  の値は一般に異なるものと考えることができる。これらは、以下の熱力学カップリングの応用にとって必要な受容体タンパク質の構造変化に関するモデルである。次には coupling過程と coupled過程を設定する。

### 3. Coupling過程と Coupled過程

ここでは薬物受容体の系における coupling過程と coupled過程を設定するために、細胞膜内で起こる受容体の関与する初期過程を考察する。

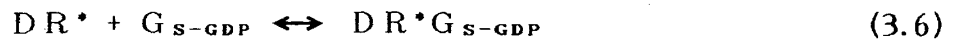
受容体タンパク質に薬物などの化学物質が結合し、その効果が筋収縮などの生理的応答に関連するには、細胞膜内部やそれを境界とした細胞の内側や外側での化学反応やイオン輸送などの連鎖的な過程が関与している。その詳細には不明な点も多いが、一般的なこととして受容体タンパク質の関与する生理的応答の初期過程にはアデニレートシクラーゼなどの酵素 E の活性を必要とする。<sup>14)</sup> この酵素活性に本質的な役割りを果たしているのが GTP (グアノシン三リン酸) と結合するタンパク質  $G_s$  である。これは Gタンパク質と呼ばれ、GTP と結合した形  $G_s\text{-GTP}$  で酵素に作用し酵素の活性化  $E \rightarrow E^*$  を生じさせる。この酵素の活性化により、その後の生理的応答に連絡する一連の生体内過程が進むものと考えられている。また Gタンパク質  $G_s\text{-GTP}$  は、GDP (グアノシン二リン酸) の結合した  $G_s\text{-GDP}$  が GTP と交換して生成したもので、この交換に先立って  $G_s\text{-GDP}$  には  $\text{DR}^*$  が結合する。ここまでの過程は、次のような一連のスキームで表すことができ

る。



ここで  $\alpha_s$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  はそれぞれがタンパク質で、 $G_s$  はこれらの集合体である。二種類の矢印  $\rightleftharpoons$  と  $\longrightarrow$  はそれぞれ平衡過程と一方的な過程とを表している。これら矢印は正確な生化学的情報から設定したものではなくここで仮定したものである。

上の一連の過程において、(3.2) で  $DR^*G_S$  さえ生成すればその後の過程はどの薬物にとっても共通であり、酵素活性まで連絡するものと考えられる。(3.2) における解離過程  $DR^*G_{S-GDP} \longrightarrow DR^*G_S + GDP$  は (3.1) における  $DR^*$  の生成によって促進されると考えられており、このことは結局 (3.2) の結合過程



が  $DR^*$  の生成によって促進されることを表している。逆に言えば、単なる結合体  $DR$  の生成では (3.6) は結合方向に促進されないことになる。すなわち、次のような結合過程は熱力学的に不利であると考えることができよう。



これは本質的に  $R$  と  $G_{S-GDP}$  との結合であるが、我々はこの (3.7) の過程をここでの薬物受容体の系の coupled過程として設定する。定義により、この過程の化学ポテンシャル変化  $\Delta\mu_2$  は正值である。

$$\Delta\mu_2 = \mu(\text{DRGS-GDP}) - \mu(\text{DR}) - \mu(\text{GS-GDP}) \geq 0. \quad (3.8)$$

ここで不等号と等号はそれぞれ不可逆過程と可逆過程を表している。また、右辺の各項はそれぞれ次のようである。

$$\mu(\text{DRGS-GDP}) = \mu^\ominus(\text{DRGS-GDP}) + RT \ln[\text{DRGS-GDP}], \quad (3.9)$$

$$\mu(\text{DR}) = \mu^\ominus(\text{DR}) + RT \ln[\text{DR}], \quad (3.10)$$

$$\mu(\text{GS-GDP}) = \mu^\ominus(\text{GS-GDP}) + RT \ln[\text{GS-GDP}]. \quad (3.11)$$

さらに、(3.7) に対する平衡関係は平衡定数  $K_2$  を用いて

$$\begin{aligned} \Delta\mu_2^\ominus &= -RT \ln\{[\text{DRGS-GDP}]_e/[\text{DR}]_e[\text{GS-GDP}]_e\} \\ &= -RT \ln K_2 \end{aligned} \quad (3.12)$$

のように与えられるので、(3.9) から (3.12) を用いて (3.8) は次のように表すことができる。

$$\Delta\mu_2 = -RT \ln K_2 + RT \ln\{[\text{DRGS-GDP}]/[\text{DR}][\text{GS-GDP}]\} \geq 0. \quad (3.13)$$

一方、受容体タンパク質の構造変化が (3.7) を (3.6) のような熱力学的に有利な過程に変えるならば、(3.13) に対応させて結合過程 (3.6) のために次を得ることができる。

$$\Delta\mu_2^* = -RT \ln K_2^* + RT \ln\{[\text{DR}^*\text{GS-GDP}]/[\text{DR}^*][\text{GS-GDP}]\} \leq 0. \quad (3.14)$$

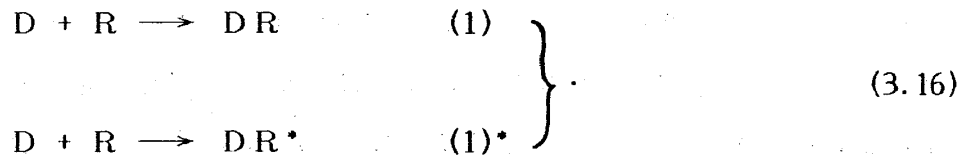
ここで  $K_2^*$  は次のように定義される平衡定数である。

$$\Delta\mu_2^{*\ominus} = -RT \ln K_2^*. \quad (3.15)$$

(3.13) と (3.14) を  $\{ \}$  内の同じ濃度比に対して比較すれば、 $\Delta\mu_2 > \Delta\mu_2^*$  を得るので、

受容体タンパク質の構造変化は平衡定数の増大  $K_2 \rightarrow K_2^*$  ( $>K_2$ ) をもたらしことがわかる。これは、ここでの熱力学カップリングモデルによって得られた一つの結果である。

次にはそれ自身で自発的に進む coupling過程として (3.1) の結合過程を選ぶ。すなわち



定義により coupling過程はそれ自身で自発的に進まなければならないので、(3.16) における (1) と (1)\* に対する化学ポテンシャル変化はそれぞれ次のように与えられる。

$$\Delta\mu_1 = \mu(DR) - \mu(D) - \mu(R) \leq 0, \quad (3.17)$$

$$\Delta\mu_1^* = \mu(DR^*) - \mu(D) - \mu(R) \leq 0. \quad (3.18)$$

これらを (2.2) と (2.3) の平衡定数  $K_1$  と  $K_1^*$  を用いて表せばそれぞれ次を得る。

$$\Delta\mu_1 = -RT \ln K_1 + RT \ln \{ [DR] / [D][R] \} \leq 0, \quad (3.19)$$

$$\Delta\mu_1^* = -RT \ln K_1^* + RT \ln \{ [DR^*] / [D][R] \} \leq 0. \quad (3.20)$$

これらの  $\{ \}$  内の同じ濃度比に対して、受容体タンパク質の構造変化は平衡定数の減少  $K_1 \rightarrow K_1^*$  ( $<K_1$ ) をもたすが、この変化は coupled過程の場合の逆であることがわかる。すなわち、化学ポテンシャル変化を比較すれば次のようになる。

$$\Delta\mu_1^* > \Delta\mu_1. \quad (3.21)$$

以上、ここでの系の coupling過程と coupled過程を設定したので、次にはこれら過程の駆動力と線形現象論式を仮定し、散逸関数を定式化する。



## 4. Coupling過程の散逸関数

ここでの受容体系にとって coupling過程は薬物 D とその受容体タンパク質 R との結合（物理化学的な吸着）過程である。この過程は完全な吸着平衡に達するまで続く。この過程で重要なのは、結合の自由エネルギーの一部が受容体タンパク質の構造変化に利用されることである。そしてこの系における自由エネルギーの散逸は、主に構造変化に利用されない分の吸着熱（平衡熱力学ではエンタルピー変化に対応）を原因とするであろう。

薬物受容体の系における実験は定温、定圧の下で行うので、結合過程は Gibbs自由エネルギー  $G$  で記述することができる。化学反応のない  $n$  成分開放系の Gibbs自由エネルギー変化は次のように与えることができる。

$$dG = -SdT + VdP + \sum_r \mu_r dn_r, \quad (r=1, 2, \dots, n). \quad (4.1)$$

ここで  $S$ 、 $T$ 、 $V$ 、 $P$  はそれぞれエントロピー、温度、容積、圧力を表し、 $\mu_r$  と  $n_r$  はそれぞれ成分  $r$  の化学ポテンシャルとモル数を表している。ここでの系の coupling過程



は定温、定圧の下で進むと考えることができるので、 $DR$  に対して (4.1) は次のように表すことができる。

$$\begin{aligned} dG_1 &= \mu(DR) dn(DR) + \mu(D) dn(D) + \mu(R) dn(R) \\ &= -A_1 dn_1 \leq 0. \end{aligned} \quad (4.3)$$

ここで  $\mu(r)$  と  $n(r)$ , ( $r=DR, D, R$ ), はそれぞれ  $\mu_r$  と  $n_r$  に同じであり、 $A_1$  と  $dn_1$  はそれぞれ次のように定義される親和力とモル数変化を表している。

$$A_1 = -\{\mu(DR) - \mu(D) - \mu(R)\} \geq 0, \quad (4.4)$$

$$dn_1 = dn(DR) = -dn(D) = -dn(R) > 0. \quad (4.5)$$

ここでは平衡状態ではなく非平衡状態に在る系を扱うので、各熱力学関数は一般に位置と

時刻の関数としての局所平衡値の意味をもつ。こうして(4.3)を時間変化の式に直すと

$$-dG_1/dt = A_1 \, dn_1/dt \geq 0 \quad (4.6)$$

を得る。これはここでの coupling過程の散逸関数  $\phi_1$  の原形を与えている。この散逸関数を定式化するため、次に coupling過程のための駆動力と現象論式を仮定する。

親和力  $A_1$  はしばしば化学親和力として化学反応の駆動力に選ばれるが、<sup>1)</sup> (3.19) を用いれば次のように表すことができる。

$$\begin{aligned} A_1 &= -\Delta\mu_1 \\ &= RT \ln K_1 - RT \ln\{[D]_R/[D][R]\} \geq 0. \end{aligned} \quad (4.7)$$

薬物受容体の系では物理化学的吸着の前に、溶液中の薬物  $D$  が受容体タンパク質の在る細胞膜表面まで拡散しなければならない。このベクトル性の過程は生理的応答速度の律速段階となる可能性があるが結合過程には直接関係しない。スカラー性の結合過程の駆動力は本質的には化学反応と同じように考えることができるが、我々はここで新たにその駆動力  $X_1$  を定義する。すなわち、平衡からの距離として親和力ではなく次のような濃度比の差を選ぶ。

$$X_1 = [D]_R/[D]_e[R]_e - [D]_R/[D][R]. \quad (4.8)$$

この式の右辺第一項は平衡定数  $K_1$  に等しいので、(4.7)を用いてこの駆動力は次のように表すことができる。

$$X_1 = K_1\{1 - \exp(-A_1/RT)\}. \quad (4.9)$$

(化学反応などのスカラー性過程の駆動力を親和力  $A_1$  ではなく (4.8) のような濃度比の差で定義するのは従来の化学熱力学<sup>1)</sup> の習慣とは違っているが、この詳しい研究は別に報告されるであろう。) こうして我々は coupling過程のための線形現象論式を次のように仮定する。

$$\begin{aligned} \frac{dn_1}{dt} &= L_{11} X_1 \\ &= L_{11} K_1 \{ 1 - \exp(-A_1/RT) \}. \end{aligned} \quad (4.10)$$

ここで  $L_{11}$  は通常の解釈に従い現象論係数を表している。この式を (4.6) に用いれば、ここでの coupling 過程の散逸関数を次のように得る。

$$\phi_1 = A_1 L_{11} K_1 \{ 1 - \exp(-A_1/RT) \} \geq 0. \quad (4.11)$$

これは熱力学カップリングの無いときの散逸関数を表すが、これを受容体タンパク質の構造変化  $R \rightarrow R^*$  の有るときの散逸関数  $\phi_1^*$  に変えるには、 $A_1$  と  $K_1$  をそれぞれ  $A_1^*$  と  $K_1^*$  に変換すればよい。このとき  $K_1^*$  は (2.3) で与えられ、親和力  $A_1^*$  は (4.4) の代わりに次のように与えることができる。

$$A_1^* = - \{ \mu(DR^*) - \mu(D) - \mu(R) \} \geq 0. \quad (4.12)$$

ここで  $\mu(DR^*)$  は結合する薬物  $D$  の化学構造によって異なる値をとるものと考えられるが、後の定式化のために熱力学カップリングの機構を考慮した関数関係で表されなければならない。この機構は結合の自由エネルギーがどのように受容体タンパク質の構造変化に利用されるのかということと関連するが、単純な現象論としては、結合の自由エネルギー  $\Delta\mu_1$  がどれだけの構造変化の仕事をもたらすかとして次のように表すことができよう。

$$\begin{aligned} \mu(DR^*) &= \mu(DR) - \kappa_{21} \Delta\mu_1, \quad (\kappa_{21} > 0, \Delta\mu_1 < 0) \\ &= \mu(DR) + \kappa_{21} A_1. \end{aligned} \quad (4.13)$$

ここで  $\kappa_{21}$  は構造変化の機構だけでなく自由エネルギーの変換率とも関連した係数で、結合する薬物に固有の値をもつ量として考えることができるが、ここではそれらの詳細には言及しない。今や、熱力学カップリングの有るときの coupling 過程の散逸関数を次のように得る。

$$\phi_1^* = A_1^* L_{11} K_1^* \{ 1 - \exp(-A_1^*/RT) \} \geq 0. \quad (4.14)$$

ここで仮定した最も重要な関係は (4.13) であり、これはここでの熱力学カップリングの機構を現象論的に表している。係数  $\kappa_{21}$  の添字  $_{21}$  は、coupling過程 1 が coupled過程 2 を駆動することを表すために導入したものである。次には coupled過程の散逸関数を定式化する。

## 5. Coupled過程の散逸関数

Coupled過程の散逸関数も基本的には coupling過程の場合と同様にして定式化することができる。3. で設定した coupled過程



に対する化学ポテンシャル変化  $\Delta\mu_2$  は、すでに (3.13) に与えてある。この結合過程の駆動力  $X_2$  は、(4.8) と同様に定義することができる。すなわち

$$X_2 = [DRG_{S-GDP}]_e / [DR]_e [G_{S-GDP}]_e - [DRG_{S-GDP}] / [DR][G_{S-GDP}]. \quad (5.2)$$

(3.12) の平衡定数  $K_2$  と次の親和力

$$A_2 = -\Delta\mu_2 \leq 0 \quad (5.3)$$

を用いれば、(5.2) は次のように表すことができる。

$$X_2 = K_2 \{ 1 - \exp(-A_2/RT) \} \leq 0. \quad (5.4)$$

この負の駆動力は、(5.1) の結合過程がそれ自身では自発的に進まないことを意味している。

Coupled過程 (5.1) に対する散逸関数の原形は次のように与えることができる。

$$-dG_2/dt = A_2 \, dn_2/dt \leq 0. \quad (5.5)$$

ここで結合過程を  $dn_2/dt = dn(DRG_{S-GDP})/dt > 0$  のように選んでいる。従来の方法に従えば<sup>6-8)</sup> coupled過程の散逸関数は負の駆動力と正の流れの積として表されるが、そのような組合わせは駆動力と流れの間の因果関係の立場からは不自然といえる。<sup>5)</sup> ここでは親和力そのものを駆動力として考えていないが、負の親和力  $A_2 < 0$  に共役な流れにはむしろ (5.1) の分解過程 (左向き過程) を選ぶべきである。しかし、そのような過程はもはや coupled過程ではなく、むしろそれ自身で自発的に進む coupling過程である。

ここで考えている薬物受容体の熱力学カップリングモデルでは、受容体タンパク質の構造変化  $R \rightarrow R^*$  が負の親和力  $A_2 < 0$  を正值  $A_2^* > 0$  に変えることを要請している。このことは (5.4) からわかるように、駆動力  $X_2$  を負値から正值  $X_2^* > 0$  に変えることに等しい。すなわち、(5.4) を  $X_2^*$  の式に変えるには  $K_2$  と  $A_2$  をそれぞれ  $K_2^*$  と  $A_2^*$  に変えればよい。

$$X_2^* = K_2^* \{ 1 - \exp(-A_2^*/RT) \} \geq 0. \quad (5.6)$$

ここで  $K_2^*$  と  $A_2^*$  はそれぞれ次のようである。

$$K_2^* = [DR^*G_{S-GDP}]_e/[DR^*]_e[G_{S-GDP}]_e, \quad (5.7)$$

$$\begin{aligned} A_2^* &= -\Delta\mu_2^* \\ &= \mu(DR^*) + \mu(G_{S-GDP}) - \mu(DR^*G_{S-GDP}) \geq 0. \end{aligned} \quad (5.8)$$

ここに (5.8) の化学ポテンシャル  $\mu(DR^*)$  は (4.13) に仮定した形

$$\mu(DR^*) = \mu(DR) + \kappa_{21} A_1, \quad (\kappa_{21} > 0, A_1 > 0) \quad (5.9)$$

で記述される。今や、正の親和力  $A_2^* > 0$  で与えられる coupled過程は自発的に進む可能性をもつようになった。このときの散逸関数の原形は次のようになる。

$$\phi_2^* = -dG_2^*/dt = A_2^* dn_2/dt \geq 0. \quad (5.10)$$

ここでの coupled過程のために次の線形現象論式を仮定する。

$$\begin{aligned} dn_2/dt &= L_{22} X_2^* \\ &= L_{22} K_2^* \{ 1 - \exp(-A_2^*/RT) \}. \end{aligned} \quad (5.11)$$

ここで  $L_{22}$  は現象論係数を表している。こうして、熱力学カップリングによって自発的に進む可能性をもつようになった coupled過程の散逸関数は次のように与えることができる。

$$\phi_2^* = A_2^* L_{22} K_2^* \{ 1 - \exp(-A_2^*/RT) \} \geq 0. \quad (5.12)$$

4. と 5. において coupling過程と coupled過程の散逸関数を定式化した。ここでの coupled過程は coupling過程によって駆動される反面、coupled過程は coupling過程の散逸関数に影響を及ぼす可能性がある。次にはこのことを速度論的な立場から調べる。

#### 6. Coupled過程の Coupling過程に与える影響の速度論的考察

ここでの coupling過程と coupled過程を合わせた散逸関数  $\phi$  は (4.14) と (5.12) の和で与えることができる。

$$\begin{aligned} \phi = \phi_1^* + \phi_2^* &= A_1^* L_{11} K_1^* \{ 1 - \exp(-A_1^*/RT) \} \\ &\quad + A_2^* L_{22} K_2^* \{ 1 - \exp(-A_2^*/RT) \} \geq 0. \end{aligned} \quad (6.1)$$

これは各散逸関数に関して線形独立な形ではない。すなわち、coupled過程が速い場合には coupling過程の親和力  $A_1^*$  はそれに応じて大きくなるであろうし、逆に coupled過程が遅ければ  $A_1^*$  も小さくなるであろう。以下ではこのことを詳しく調べてみる。

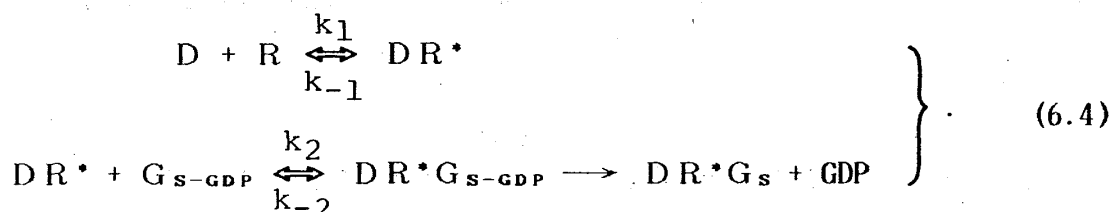
親和力  $A_1^*$  は (4.12) と (4.13) より次のように与えられる。

$$\begin{aligned} A_1^* &= \mu(D) + \mu(R) - \mu(DR^*) \\ &= \mu(D) + \mu(R) - \mu(DR) + \kappa_{21} A_1. \end{aligned} \quad (6.2)$$

定常状態を考えれば、上の化学ポテンシャル  $\mu(DR^*)$  は定常濃度  $[DR^*]_s$  を用いて次のように表すことができる。

$$\mu(\text{DR}^*)_s = \mu^\ominus(\text{DR}^*) + RT \ln[\text{DR}^*]_s. \quad (6.3)$$

ここでの定常濃度は次のようにして求めることができる。まず速度定数  $k$  を考慮した次のようなスキームを考える。



このスキームから定常濃度  $[\text{DR}^*]_s$  は次のように得ることができる。

$$\begin{aligned} d[\text{DR}^*]/dt = k_1[\text{D}][\text{R}] - k_{-1}[\text{DR}^*] - k_2[\text{DR}^*][\text{G}_{\text{S-GDP}}] \\ + k_{-2}[\text{DR}^* \text{G}_{\text{S-GDP}}] = 0, \end{aligned} \quad (6.5)$$

$$\therefore [\text{DR}^*]_s = \{k_1[\text{D}][\text{R}] + k_{-2}[\text{DR}^* \text{G}_{\text{S-GDP}}]\} / (k_{-1} + k_2). \quad (6.6)$$

これを (6.3) に用いれば次を得る。

$$\begin{aligned} \mu(\text{DR}^*)_s = \mu^\ominus(\text{DR}^*) \\ + RT \ln(\{k_1[\text{D}][\text{R}] + k_{-2}[\text{DR}^* \text{G}_{\text{S-GDP}}]\} / (k_{-1} + k_2))_s. \end{aligned} \quad (6.7)$$

(5.11) における coupled過程のための現象論係数  $L_{22}$  は (6.7) の速度定数  $k_2$  と対応関係にあると考えられるので、coupled過程が速い場合、すなわち  $k_2$  が大きい場合には  $\mu(\text{DR}^*)_s$  は小さくなり、その結果 (6.2) の coupling過程の親和力  $A_1^*$  ( $>0$ ) は大きくなる。すなわち、coupled過程が速ければ速いほど coupling過程も速くなり、散逸関数  $\phi_1^*$  も大きくなる。結局、現象論係数  $L_{22}$  に対応する速度定数  $k_2$  を含む (6.7) における定常濃度が、(6.1) における coupling過程の散逸関数  $\phi_1^*$  の親和力  $A_1^*$  に影響を与えるのである。

薬物受容体系におけるもっと詳しい速度論は本論文の目的ではない。ここでは coupled過程の coupling過程に与える影響を調べた。

## 7. まとめ

本論文では、我々の考えている熱力学カップリングを薬物受容体の系に応用した。ここでの系では熱力学カップリングの機構は受容体タンパク質の構造変化に求められ、その機構によって薬物とその受容体タンパク質の結合 (coupling過程), (3.1), が  $DR^*$  と  $G_{S-GDP}$ との結合 (coupled過程), (3.2), を駆動するようにモデル設定した。さらに、ここでの薬物受容体系の熱力学カップリングモデルでは、coupled過程の進行が、筋収縮などの生理的応答に連絡する初期過程としての酵素の活性化をもたらすように設定した。ここでの coupling過程と coupled過程の線形現象論式を仮定するために、これら過程のための駆動力を新たに定義した。この駆動力は各過程に対して別々に定義されるため、従来のような coupling過程 1 の駆動力が交差的 (通常は交差係数  $L_{21}$  で記述) に coupled過程 2 を駆動する線形の非平衡熱力学の記述法<sup>7, 8)</sup> は用いられていない。これは我々の考えている熱力学カップリングの特徴の一つである。最後に、ここでの系の coupling過程と coupled過程の散逸関数を定式化し、さらに coupled過程の coupling過程に与える影響を速度論的に調べた。

本論文では、熱力学カップリングの一般的定式化を目的として薬物受容体の系を考察したが、一般化の前にさらに多くの物理的、化学的系への応用と考察が必要である。

## 参考文献

- 1) I. Prigogine and R. Defay: Chemical Thermodynamics (translated by D.H. Everett) (Longmans Green, London, 1954)p. 41.
- 2) F.O. Koenig, F.H. Horne and D.M. Mohilner: J. Am. Chem. Soc. 83 (1961) 1029.
- 3) M. Manes: J. Phys. Chem. 67 (1963) 651.
- 4) 高山光男: 物性研究 49 (1988) 427.
- 5) 高山光男: 物性研究 51 (1989) 354.
- 6) P. Van Rysselberghe: Bull. Ac. Roy. Belg. (Cl. Sc) 22 (1936) 1330; *ibid.* 23 (1937) 416.
- 7) I. Prigogine: Introduction to Thermodynamics of Irreversible Processes, 3rd ed., (Interscience, New York, 1967)p. 25.
- 8) S.G. Schultz: Basic principles of membrane transport, (Cambridge Univ. Press, 1980); [鈴木 他訳: 生体膜輸送の基礎, (東京化学同人, 1982)p. 103].



高山 光男

- 9) E.J.Ariëns and A.J.Beld: Biochem. Pharmacol. 26 (1977) 913.
- 10) A.S.V.Burgen: Fed. Proc. 40 (1981) 2723.
- 11) T.J.Franklin: Towards Understanding Receptors, edited by J.W.Lamble (Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1981)p.8.
- 12) W.P.Jencks: Adv. Enzymol. 43 (1975) 219.
- 13) 芳賀達也: レセプターの化学, 化学増刊 110, (化学同人, 1987)p.179.
- 14) 堅田利明、宇井理生: 受容体と情報伝達, 現代化学増刊 4, (東京化学同人, 1985) p.28.